

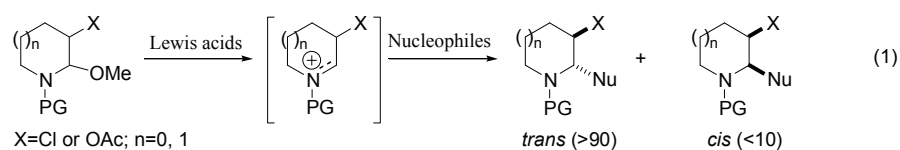
3位がフッ素化された環状アミン類2位への選択的な求核剤導入法の開発 (Selective Introduction of Nucleophiles at the 2-Position of 3-Fluorinated Cyclic Amine Derivatives)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻

Gichuhi, Paul Njihia (ギシュヒ ポール ジヒア)

[目的]

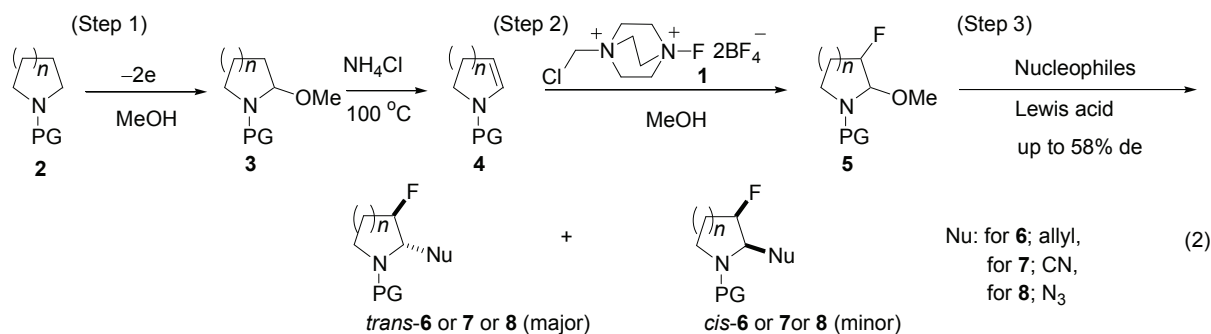
ピペリジンやピロリジンのような環状アミン類は、多くの生理活性化合物や低分子医薬品の基本骨格である。含フッ素化合物は際立った生物的、物理的性質を示すため、フッ素置換された環状アミン類は材料化学や医薬品、農薬といった分野において非常に興味深い。現在 150 個以上のフッ素化医薬品が市販され、全医薬品のおよそ 20% を占める。これまでに求電子的、また求核的フッ素化法がフッ素置換された環状アミン類を合成するために開発されてきた。さらに、*N*-アシルイミニウムイオンに対する求核付加は生理活性を有する環状アミン化合物の有用な合成手法である。この手法は、3 位が塩素やアセトキシ基で置換されたピペリジンやピロリジンへのトランス選択的 2 位求核剤導入にも用いられてきた (式 1)。ここでは隣接基の影響により高いジアステレオ選択性が発現している。



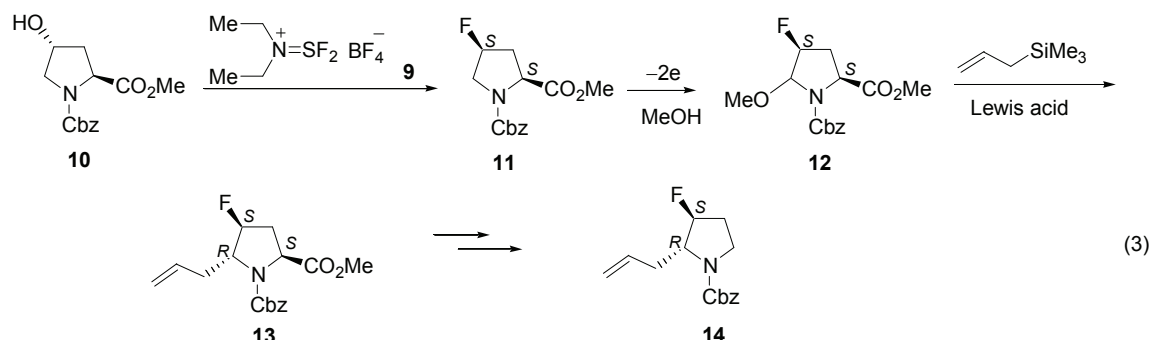
一方、フッ素置換された環状アミン誘導体の立体化学を制御して合成することは大変価値がある。本研究では、フッ素の影響によるジアステレオ選択性の発現に期待して、3 位にフッ素原子を有する *N*-アシルイミニウムイオンに対する求核付加反応を検討することとした。

[実験方法]

本合成手法を実現するため、求電子的フッ素化 *N*-アシルイミニウムイオン前駆体と、求電子的フッ素化試薬 Selectfluor™**1** を用いることで 3 位がフッ素化された環状アミン誘導体の合成に着手した。この簡便な合成によりピペリジンとピロリジン誘導体が得られる。この合成手法は三段階からなる。一段階目は電気化学的酸化法を利用することで **2** から *N* が保護された環状エナミン **4** を合成する。続いて二段階目において **1** を用いて **4** のフッ素化を行う。三段階目ではルイス酸を用いた誘導体 **5** に対するジアステレオ選択的求核付加により化合物 **6,7** または **8** を形成する(式 2)。



さらに、求核的フッ素化剤 XtalFluor-ETM **9** と電気化学的酸化を鍵反応として用いた求核的フッ素化により光学活性なフッ素化ピロリジン誘導体の合成も行った。この合成法は三段階からなる。まず一段階目は XtalFluor-ETM **9** を使い *trans*-4-hydroxyl-L-proline 誘導体 **10** の求核的フッ素化である。二段階目は **11** の電気化学的酸化である。三段階目においてはルイス酸による **12** のアリル化と脱エステル化反応により光学活性な *trans*-2-allyl-3-fluoropyrrolidine 誘導体 **14** 与える(式 3)。



[結果と考察]

前駆体となる環状エナミン類 **4** は庄野・松村らの手法に従い環状アミン類 **2** から最大 97%収率で得ることができた。これらのエナミン類 **4** と SelectfluorTM **1** を不活性雰囲気下、0 °C、MeOH/MeCN 中で反応させ 3-フルオロ-2-メトキシ体 **5** を中程度から良好な収率で、また最大 48% de で与えた(Table 1)。このジアステレオマー比は 50 °C における ¹⁹F NMR によって決定した。

Table 1. Fluoromethoxylation of *N*-protected enamines **4**

Entry	PG	n	Yield (%)		De (%)	Entry	PG	n	Yield (%)		De (%)
			4	5					4	5	
1	CO ₂ Me	2	75	72	34	6	CO ₂ <i>i</i> -Pr	2	74	69	34
2	CO ₂ Ph	2	97	74	22	7	CO ₂ <i>t</i> -Bu	2	79	66	34
3	CO ₂ Ph	1	78	64	28	8	COPh	2	85	65	48
4	CO ₂ CH ₂ Ph	2	91	75	0	9	CHO	2	80	68	30
5	CO ₂ CH ₂ Ph	1	80	72	10						

さらに **5** を *N*-アシルイミニウムイオンを発生させる様々なルイス酸存在下に求核剤と反応させた。2 位において様々な炭素求核剤と反応するルイス酸の適用範囲を検討した。アリル化の結果を Table 2 に、シアノ化の結果を Table 3 に、アジド化の結果を Table 4 にそれぞれまとめた。CH₂Cl₂ 中、TiCl₄ 存在下において *N*-phenoxycarbonyl-3-fluoro-2-methoxypiperidine をアリル化した時、中程度のジアステレオ選択性でアリル化生成物 **6** を得ることができた(entry 2, Table 2)。また、BF₃·OEt₂ を用いると同じジアステレオ選択性で目的生成物を得た(entry 4, Table 2)。しかし、ピロリジンの場合には、ジステレオ選択性が極めて低かった(entries 3 and 5, Table 2)。

同様に BF₃·OEt₂ をルイス酸として用いたシアノ求核剤による付加反応は中程度のジアステレオ選択性 (58% de) で目的生成物を与えた(entry 5, Table 3)。

一方、アジド化においては TiCl₄ や BF₃·OEt₂ は極めて低いジアステレオ選択性を示した(entries 4 and 5, Table 4)。唯一 SnCl₄ を用いた場合に、中程度の収率とジアステレオ選択性を示した (entry 6, Table 4)。

Table 2. Allylation of **5** to form **6**

Entry	PG	Nu : ALLYL TMS		Lewis acid	Yield (%)	De (%)
		n				
1	CO ₂ Me	2		TiCl ₄	89	44
2	CO ₂ Ph	2		TiCl ₄	81	58
3	CO ₂ Ph	1		TiCl ₄	82	14
4	CO ₂ CH ₂ Ph	2		BF ₃ ·OEt ₂	87	58
5	CO ₂ CH ₂ Ph	1		BF ₃ ·OEt ₂	79	26

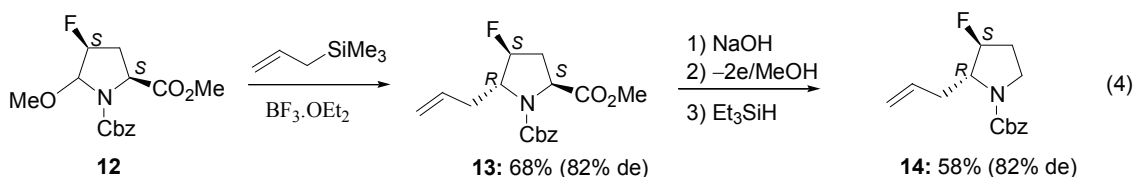
Table 3. Cyanation of **5** to form **7**

Entry	PG	Nu : TMS CN		Lewis acid	Yield (%)	De (%)
		n				
1	CO ₂ Me	2		TiCl ₄	89	46
2	CO ₂ Ph	2		TiCl ₄	83	50
3	CO ₂ <i>i</i> -Pr	2		TiCl ₄	78	50
4	CO ₂ CH ₂ Ph	2		TiCl ₄	76	44
5	CO ₂ CH ₂ Ph	2		BF ₃ ·OEt ₂	84	58

Table 4. Azidation of **5** to form **8**

Entry	PG	Nu : TMSN ₃		Lewis acid	Yield (%)	De (%)
		n				
1	CO ₂ Me	2		SnCl ₄	83	20
2	CO ₂ Ph	2		SnCl ₄	79	26
3	CO ₂ <i>i</i> -Pr	2		SnCl ₄	77	24
4	CO ₂ CH ₂ Ph	2		TiCl ₄	62	12
5	CO ₂ CH ₂ Ph	2		BF ₃ ·OEt ₂	58	14
6	CO ₂ CH ₂ Ph	2		SnCl ₄	68	34

上述のように、フッ素基のジアステレオ選択性に及ぼす効果は塩素やアセトキシ基に比べて極めて低かった。これはフッ素の大きさが小さく、隣接基関与や立体的な影響が小さいためと考えられる。そこで反応後、除去可能なエステル基を利用したジアステレオ選択性改善を検討した。*trans*-4-hydroxyl-L-proline **10** を出発原料として光学活性な 2-allyl-3-fluoropyrrolidine の合成に着手した。XtalFluor-ETM **9** により **10** をフッ素化することで化合物 **11** を収率 82% で得ることができた。続いて **11** を電気化学的に酸化することで 4-fluoro-5-methoxy L-proline 誘導体 **12** を収率 74% で得ることに成功した。異なるルイス酸を使うことで化合物 **12** のアリル化に成功し、優れたジアステレオ選択性(82% de)で化合物 **13** を与えた。**13** の加水分解、続く脱カルボキシ化とメトキシ化はそれぞれ中間体を単離することなく速やかに進行し、N が保護された 2-allyl-3-fluoro-pyrrolidine 誘導体 **14** を良好な収率かつジアステレオ選択性で与えた。



今回、我々はフッ素化と電気化学的な酸化法を鍵反応として活用することでフッ素置換されたピペリジンとピロリジン誘導体の合成を達成した。フッ素基のジアステレオ選択性に及ぼす効果はそれほど大きくないが、除去可能なエステル基を補助基として用いると高ジアステレオ選択的に 3 位フッ化-2 位置換環状アミン類が得られることがわかった。得られたフッ素化された誘導体は光学活性体であり、より優れた活性を持つ新しい医薬品や農薬の前駆体として応用出来る可能性がある。

[基礎となった学術論文]

1. Gichuhi, P. N., Kuriyama, M., Onomura, O., Diastereoselective synthesis of 3-fluoro-2-substituted piperidines and pyrrolidines, *Heterocycles*, 88, in press.